

Caso clínico

Evento vascular cerebral isquémico como presentación de síndrome antifosfolípidos primario en femenina de 12 años

Van Dick-Sánchez M. P. (1); Sanroman-Tovar R. A. (2); Gallardo-Meza F. A. (3)

(1)Residente tercer año pediatría médica; (2) Adscrito a neurología pediátrica Hospital General de Occidente; (3) Cirujano pediatra, jefe de enseñanza de pediatría del Hospital General de Occidente. Institución: División de Pediatría, Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital General de Occidente, Zapopan, Jalisco, México.

Resumen

El evento vascular cerebral isquémico secundario a síndrome antifosfolípidos se da por un daño endotelial asociado con trastornos autoinmunes. Presentamos el caso de una femenina de 12 años que acude a sala de urgencias debido a deterioro de estado de alerta y hemiparesia derecha. La resonancia magnética mostró inicialmente infarto en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. Un ecocardiograma transtorácico mostró una vegetación en la válvula mitral. Con pruebas serológicas para el síndrome del anti fosfolípido fueron positivas. **Objetivo:** Describir caso de paciente adolescente de 12 años con síndrome antifosfolípido primario manifestado como evento vascular cerebral isquémico con consecuencias catastróficas. **Metodología:** Reporte de caso y revisión de la bibliografía relacionada a las patologías principales. **Conclusión:** El reconocimiento y manejo de éstos pacientes es fundamental, con anticoagulación a base de heparina de bajo peso molecular, con medición periódica de INR (índice internacional normalizado) para valorar efectividad, con evaluación constante del paciente, reducción de morbilidad y mortalidad posterior.

Palabras clave: Síndrome anti fosfolípidos, evento vascular cerebral isquémico, paciente adolescente.

Abstract

The ischemic cerebral vascular event secondary to antiphospholipid syndrome occurs due to an endothelial damage associated with autoimmune disorders. We present the case of a 12-year-old female patient who went to the emergency room due to deterioration in the state of alertness and right hemiparesis. The magnetic resonance showed initially infarction in the territory of the left middle cerebral artery. A transthoracic echocardiogram showed vegetation in the mitral valve. Serological tests for antiphospholipid syndrome were positive. **Objective:** To describe the case of a 12-year-old adolescent patient with primary antiphospholipid syndrome manifested as an ischemic cerebrovascular event with catastrophic consequences. **Methodology:** Case report and review of bibliography related to the main pathologies. **Conclusion:** Is very important the recognition and management of these patients, with anticoagulation based on low molecular weight heparin, with constant measurement of INR (internationalized normalized ratio) to assess effectiveness, with constant evaluation of the patient, reduction of morbidity and subsequent mortality.

Keyword: Antiphospholipid syndrome, ischemic cerebral vascular event, adolescent patient.

Introducción

El evento vascular cerebral isquémico (EVCi) ocurre por interrupción de flujo de sangre arterial en el tejido cerebral; la incidencia real niños no se sabe, se estima de 5 a 10 por cada 100,000 niños sanos al año; después de éste evento, entre el 6% y el 10% de los niños mueren, algunos por el propio accidente cerebrovascular, otros por afecciones comórbidas, y más del 75% experimentarán déficits neurológicos a largo plazo; la valoración inicial diagnóstica será guiada por la

historia clínica, la ocurrencia de signos y síntomas clave y estudios de neuroimagen. El síndrome antifosfolípido (SAF) es una condición sistémica autoinmune caracterizada por estado de hipercoagulabilidad y trombosis que puede ser venosa o arterial, relacionado a efectos vasculares e inflamatorios mediados inmunológicamente por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), siendo el EVCi la manifestación inicial en 30% de niños con SAF.

Presentación del caso

Femenina de 12 años de edad, quien inicia padecimiento 7 días previos a su ingreso con hiporexia y debilidad generalizada que limita sus actividades, 3 horas previas a su ingreso hospitalario, presenta alteración del estado de alerta: hipoactiva y somnolienta, desviación de comisura labial y ptosis izquierda, hemiparesia derecha que le imposibilita la marcha; durante su trayecto hacia el hospital, se agrega fiebre no cuantificada.

A su ingreso, se encuentra paciente en malas condiciones de higiene, pediculosis severa, con Glasgow 11, hemiparesia derecha, nistagmo horizontal, ROTS +++ en cuatro extremidades, con pérdida de sensibilidad en hemicuerpo derecho, se impregna con fenitoína por sospecha de crisis focal, además, llega con datos de bajo gasto, por lo que se administra carga de solución salina 0.9% mejorando estado hemodinámico; presenta lesiones purpúricas en ambas plantas de los pies (Imagen 1, 2); se recaban tiempos de coagulación : TP 19.9", TTP 51", INR 1.45, por lo que se aplica una dosis de vitamina K, así mismo, exámen general de orina: proteinuria de 75 mg/dl, creatinina sérica 1.08 mg/dl, urea 36 mg/dl, ácido úrico 4.5 mg/dl, reactantes fase aguda positivos con PCR (proteína C reactiva) 30.72 mg/dl y Procalcitonina en 20.8 mg/dl; se inicia antibiótico a base de Ceftriaxona y Vancomicina a dosis meníngeas, así como Doxicilina por sospecha de Rickettsiosis; se difiere punción lumbar por alteración de tiempos de coagulación.

Imagen 1.

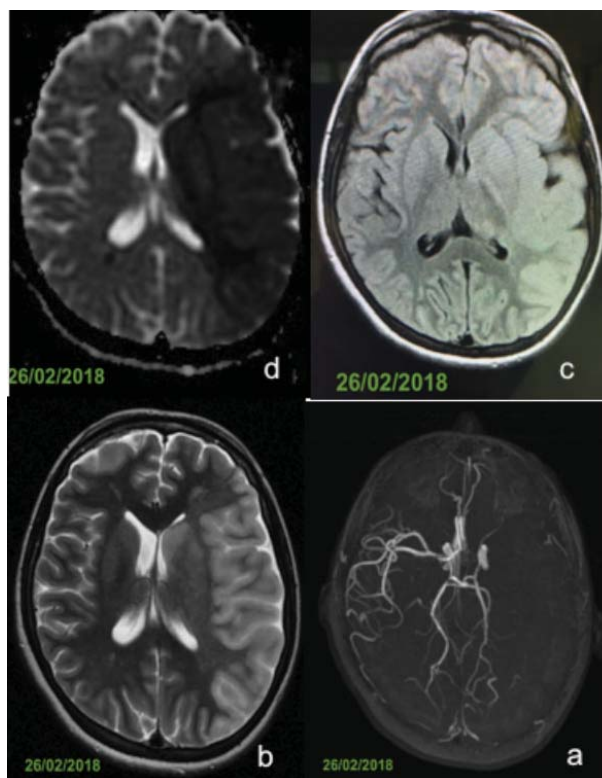


Imagen 2.



Durante sus primeras horas de estancia hospitalaria, cae Glasgow a 10, además de deterioro de hemiparesia derecha a cuadriparesia, se realiza RM (Resonancia Magnética) donde se observa en corte T2 datos de edema con hipointensidad frontoparietal izquierda muy extensa que comprime asta anterior de ventrículo lateral, además en imagen DWI con restricción de difusión en territorio irrigado por arteria cerebral media izquierda, y en angio-resonancia: oclusión de la arteria cerebral media izquierda (Imagen 3). Se realiza ecocardiograma como abordaje diagnóstico, donde se encuentra corazón estructuralmente sano pero con la presencia de trombo en valva posterior de la válvula mitral de 1x1.5 mm; debido a la alta sospecha de SAF se solicita perfil de anticuerpos antifosfolípidos y se inicia manejo de anticoagulación con infusión de heparina de bajo peso molecular, además de manejo esteroide a base de hidrocortisona, pasa a UTIP (Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica).

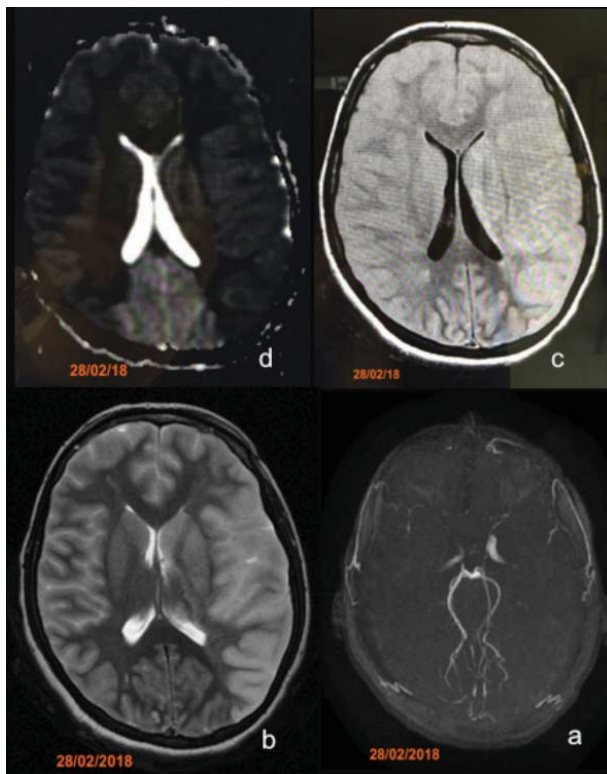
Imagen 3.



Primera RM 26/02/18 a) Secuencia DWI, con restricción a la difusión en lóbulo fronto-parietal izquierdo. b) Secuencia FLAIR donde se observa hiperintensidad y edema de lóbulo fronto-parietal izquierdo, con compresión de asta anterior del ventrículo lateral izquierdo. c) Secuencia T2 con hiperintensidad en sustancia gris, datos de edema. d) Angioresonancia magnética con obstrucción de arteria cerebral media izquierda.

La paciente continúa con deterioro de Glasgow a 9, además de presentar episodio de crisis tónico clónica generalizada de 2 minutos de duración con presencia de anisocoria durante la misma, se reimpreña con fenitoína y se deja dosis de mantenimiento, iniciamos manejo de sedoanalgesia (fentanyl y midazolam) por alteración del patrón respiratorio, aunado al deterioro neurológico, pasando a fase III de ventilación; se aplica dosis de Inmunoglobulina a 1 gr/kg/do , albúmina intravenosa debido a hipoalbuminemia de 1.8 mg/dl. Paciente quién continúa presentando crisis tónico-clónicas generalizadas a pesar de manejo anticonvulsivo, permaneciendo febril durante toda su estancia hospitalaria, se recaba hemocultivo positivo para S. Aeurus sensible a Ceftriaxona.

Imagen 4.



RM del 28/02/18 a) Secuencia DWI, con restricción a la difusión en todo parénquima cerebral con excepción de lóbulo occipital. b) Secuencia FLAIR donde se observa mayor hiperintensidad y edema de lóbulo fronto-parietal izquierdo, con compresión de asta anterior del ventrículo lateral izquierdo, además de hiperintensidad y edema de menor grado que abarca lóbulo frontal y parietal derechos. c) Secuencia T2 con hiperintensidad en sustancia gris, datos de edema bilateral, mayor compromiso de hemisferio izquierdo. d) Angioresonancia magnética donde no se observa polígono de Willis, solo irrigación de arteria cerebral posterior.

En su tercer día de estancia hospitalaria, presenta evento de anisocoria y arreflexia pupilar, fondo de ojo

derecho con hemorragia retiniana, además de presentar sangrado activo por tubo endotraqueal, suspendiendo infusión de heparina; se realiza nueva RM (Imagen 4): secuencias en Flair hiperintensidad frontotemporal izquierda así como mayor compresión de asta anterior de ventrículo izquierdo en comparación con estudio previo, angioresonancia en la cual no se visualizan arterias correspondientes al polígono de Willis e imagen de DWI con restricción a la difusión que involucra extensamente el encéfalo; se recibe de RM en anisocoria y arreflexia pupilar; ecocardiograma de control donde no se logra observar trombo que se encontraba en válvula mitral, con alta sospecha de desprendimiento; inicia con hipotermia de difícil manejo, hipotensión arterial y fluctuaciones de frecuencia cardíaca, por lo que se inicia manejo con norepinefrina, logrando estabilidad transitoria, sin embargo, en su cuarto día de estancia hospitalaria, por los hallazgos de la nueva angio-resonancia magnética, se decide suspender infusión de sedación, para evaluación de paciente; bajo ningún efecto terapéutico y en adecuada volemia, se realizan maniobras de reflejo de tallo encefálico, y, al contar con pupilas arreflecticas a la luz y midriáticas 6 mm, ausencia de reflejos oculocefálicos, ausencia de reflejo oculoestibular, ausencia de reflejo corneal, nauseoso, tusígeno e hipotensión junto con estudio de imagen, se declara muerte encefálica.

Cuadro 1.

Perfil para SAF que muestra AL positivo

Día	Estudio	Resultado	
26/02/18	Anticoagulante lúpico	Positivo	
	Anticuerpos anticardiolipinas	IgG	(-)
		IgM	(-)
	Ac Anti-DNAds	6.2 (-)	
	Ac Anti-Beta 2 Glicoproteína 1	5.1 (-)	
	ANA HEp-2	Negativos	

Discusión

La presentación clásica del SAF en población pediátrica se caracteriza por trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos; la oclusión vascular puede envolver arterias y venas a cualquier nivel de la circulación y en todos los órganos y sistemas, dando lugar a una amplia variedad de presentaciones clínicas⁶. Se propuso que el término de SAF designara pacientes quienes sufrían de trombosis vascular o pérdidas fetales recurrentes asociadas con la

presencia de aFL, es decir, el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) del inmunotipo de la inmunoglobulina G (IgG) y / o IgM en títulos medios o altos, anticuerpos contra $\beta 2$ glicoproteína 1 (anti- $\beta 2$ -GPIs) del isotipo IgG y/ IgM presentes, en más de una ocasión con por lo menos con 12 semanas de diferencia.

Respecto a la patogénesis del compromiso vascular neurológico en SAF, las trombosis arteriales ocurren en aproximadamente 30% de los pacientes pediátricos con SAF, siendo la manifestación de oclusión arterial más frecuente el EVC isquémico,⁶ se ha visto que entre más temprana sea la edad de presentación del SAF, la tasa de EVCi es más alta. Estudios prospectivos han mostrado amplia asociación entre los aFL e incidencia en eventos isquémicos cerebrales, presentándose con más frecuencia en el territorio irrigado por la arteria cerebral media, ya que al igual que en otros vasos, los aFL inducen estado proinflamatorio y procoagulante en las células endoteliales de la microvasculatura cerebral, con leucoadhesión activada por los aFL y la activación del complemento, que parecen aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que resulta en neurotoxicidad inducida por los anticuerpos y citocinas³; hay estudios pediátricos que refieren niveles aumentados de AL en hasta 50% de pacientes con isquemia cerebral idiopática.^{6,3}

Las manifestaciones neurológicas típicas del SAF, son el EVCi con el cuadro clínico específico de éste, el cual es muy ambiguo y no se le toma importancia tan fácilmente; otras manifestaciones neurológicas incluyen varias alteraciones de movimiento, epilepsia, migraña, mielitis trasversa, entre otras, estas manifestaciones no se explican del todo por los efectos procoagulantes de los aFL y pueden resultar de mecanismos inmunes tanto trombóticos como no trombóticos así como por la interacción directa entre los aFL y el tejido neuronal o el depósito de complejo inmune en la pared de los vasos cerebrales.⁶

Ante la sospecha clínica de alteración vascular cerebral, se tiene que tener en cuenta una historia clínica completa incluyendo antecedentes de coagulopatías en la familia o enfermedades metabólicas o inmunológicas; se tendrá que realizar examen neurológico, considerando la coincidencia entre el déficit neurológico y el territorio cerebral involucrado, la presentación clínica dependerá de esto.² La mayoría de los pacientes con EVCi tendrán déficits neurológicos focales, aunque el reconocimiento de dichos déficits puede ser difícil y el diagnóstico generalmente se retrasa por la poca frecuencia de ésta entidad en niños en relación con los adultos y la semejanza de los síntomas con otras entidades

de trasfondo neurológico como convulsiones, migraña, encefalitis, desmielinización y trastornos neurológicos funcionales. El reconocimiento temprano de la apoplejía isquémica arterial se puede facilitar utilizando los protocolos de detección similares a los utilizados en el adulto, aunque será necesaria una evaluación neurológica completa para confirmar el accidente cerebrovascular y excluir a las entidades similares.⁷

Generalmente las manifestaciones, no se presentan en un sólo sistema, por lo tanto, hay que hacer una evaluación exhaustiva: ye química sanguínea, electrolitos, biometría hemática y perfil de coagulación completo, incluyendo proteína C y S, antitrombina III, cofactor de heparina II, plasminógeno tisular, antígeno de Von Willebrand, factor V de Leiden, protrombina y los anticuerpos antifosfolípidos antes mencionados.

Se recomienda: electrocardiograma y ecocardiograma, ya que una patología cardíaca se tendrá que descartar, puesto que el compromiso valvular es frecuente en el SAF. Se describen prevalencias de 32 a 38% de lesiones valvulares en pacientes con SAF primario en estudios realizados con ecocardiografía transtorácica, cuando se ha utilizado la ecocardiografía transesofágica la prevalencia aumenta hasta 82%. La válvula mitral es la más frecuentemente comprometida, seguida por la aórtica y la tricuspídea en menos de 10% de los casos, puesto que es reconocida la relación entre la presencia de vegetaciones valvulares estériles y eventos embólicos arteriales en pacientes con SAF⁸, también motivo de discusión en este caso, puesto que la paciente también tuvo una vegetación en la válvula mitral que muy probablemente contribuyó al desenlace final de la paciente.

El papel de los aFL en EVCi en pediatría continúa siendo investigada, se ha visto aumento transitorio de aFL en niños con infecciones, sin embargo, aún no es claro ya que el SAF primario en pediatría es una entidad rara, el EVC isquémico fue la manifestación inicial en 30% de pacientes pediátricos con SAF en un registro pediátrico multinacional. Un estudio pediátrico detectó niveles aumentados de AL en hasta 50% de pacientes con isquemia cerebral idiopática.³

Conforme lo antes mencionado, al tener indicios sugestivos de alteración vascular neurológica, los estudios de neuroimagen serán necesarios no solo para excluir causa hemorrágica, sino para confirmar la presencia de ictus isquémico previo al inicio del manejo; para esto, la TAC es fácilmente accesible de urgencia y puede ayudar a excluir entre la hemorragia como causante del EVC,

además, podría identificar presencia de trombosis de los senos venosos, sin embargo, la TAC suele ser normal dentro de las primeras 12 horas posterior al inicio de los síntomas.² La RM es el estudio óptimo para el diagnóstico de EVCi; diversos estudios han concluido que se puede realizar un protocolo rápido para EVC con RM sólo realizando las imágenes más significativas que incluyen idealmente las siguientes secuencias de cabeza y cuello: T2 axial, T2 FLAIR, imágenes ponderadas de susceptibilidad (SWI) para detección de hemorragias, difusión (DWI) el cual se utiliza como estándar de oro para detección de isquemia y angioparesis.^{7, 2} La angiografía cerebral por cateterización es el método de imagen más sensible para valorar arteriopatía cerebral, incluyendo estenosis y oclusión.³

Al tener la imagen diagnóstica que sugiera fuertemente un EVCi, el objetivo del manejo será el limitar la lesión, salvaguardar el área de penumbra, tratar complicaciones y prevenir la recurrencia; estos pacientes deberán ser admitidos en la UTIP por un mínimo de 48 horas para monitorización neurológica, manejo agresivo y evitar complicaciones, además se deberán realizar estudios de neuroimagen de urgencia ante cualquier deterioro neurológico.

El rescatar la zona de penumbra es el objetivo primario del manejo agudo, para esto, el mantenimiento de una presión de perfusión cerebral óptima requiere una atención cuidadosa de la presión arterial, además de mantener un adecuado volumen sanguíneo, puede presentar hipertensión que puede ser permitida para asegurar el flujo sanguíneo cerebral; es necesario un aporte adecuado de oxígeno, sin embargo, no se recomienda de rutina el utilizar oxígeno suplementario a menos que haya hipoxemia; para disminuir las demandas metabólicas del cerebro, se deberá evitar y tratar agresivamente la fiebre, para lo cual, en caso que el evento esté con un cuadro concomitante de sepsis, se recomienda un manejo agresivo antibiótico de amplio espectro en lo que se tienen los resultados de cultivos. Se deberán tratar las crisis convulsivas clínicas y electrográficas, sin embargo, no hay datos suficientes que respalde la profilaxis de convulsiones con medicación antiepiléptica.^{7, 2, 9}

Se ha sugerido el uso de activador de plasminogeno tisular recombinante, sin embargo, no está aprobado por la FDA

para el uso en niños, solo siendo utilizado en pacientes pediátricos con EVC isquémico siguiendo las bases publicadas por las guías de consensos de seguridad. Se debe considerar anticoagulación de mientras se realiza la evaluación etiológica; se inicia rutinariamente con infusión intravenosa continua de heparina, las contraindicaciones de éste manejo serían datos de sangrado masivo, datos de sangrado en neuroimagen, grandes infartos hemisféricos que alteren la línea media, o que afecte a más de un tercio del territorio irrigado por la ACM.⁷ Se han realizado dos estudios de cohortes independientes donde se compararon regímenes de tratamiento anticoagulante de moderada (INR de 2 a 3) y alta intensidad (INR de 3 a 4). Ambos estudios mostraron menor recurrencia de enfermedad tromboembólica y complicaciones hemorrágicas con terapia de moderada intensidad.^{8, 10} A pesar de su probable origen inflamatorio, el EVC por SAF, es considerada una manifestación trombótica y de elevado riesgo embólico arterio-arterial, por lo que la indicación de anticoagular a estos pacientes indiscutible. Las ventajas de la anticoagulación respecto a la prevención de las embolias arteriales son claras en la bibliografía, siendo esencial como parte del manejo.

Conclusión

Si bien el caso presentado es una complicación grave de una patología poco común sobretodo en esta edad, está bien descrita la asociación entre el SAF y el EVCi con las características presentadas ante la positividad de anticoagulante lúpico, con evolución rápida y tórpida al llegar la paciente con un daño muy importante debido al EVCi extenso que presentaba, y que, a pesar del manejo instaurado precozmente, presenta deterioro secundario a la patología de base con desenlace fatal. Por lo tanto, es de suma importancia, la sospecha diagnóstica tanto del EVCi por los datos clínicos, así como tener en cuenta el SAF como causante del deterioro neurológico. El reconocimiento y manejo de éstos pacientes es fundamental, con anticoagulación a base de heparina de bajo peso molecular, con medición constante de INR. Cabe señalar que tanto el EVCi como el SAF pueden estar exacerbados por un proceso infeccioso, se ha demostrado que varios procesos infecciosos pueden actuar como factor detonador para trombosis en pacientes con aFL positivos, encontrándose en aproximadamente 10% de niños con SAF primario.



Referencias bibliográficas

1. Nunes T, Recalde L, Espínola de Canata M. Characteristics of Cerebrovascular Accidents (CVA) in Children. *Pediatr. (Asunción)*, Vol. 35; No 1; 2008.
2. Margherita Rosa, Silvana De Lucia, Victoria Elisa Rinaldi, Julie Le Gal, Marie Desmarest, Claudio Veropalumbo, Silvia Romanello and Luigi Titomanlio. . Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:95 DOI 10.1186/s13052-015-0174-y
3. E. Muscal, R.L. Brey. Antiphospholipid Syndrome and the Brain in Pediatric and Adult Patients. *Lupus*. 2010 April ; 19(4): 406–411. doi:10.1177/0961203309360808.
4. María Belén Nallino, Adriana Ojeda, Ana María Uriarte. Stroke isquémico en pacientes jóvenes: un desafío diagnóstico. *RAR - Volumen 75 - Numero 2 – 2011: 55-59*
5. Ali Nayer, Luis M. Ortega. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review . *J Nephropathol*. 2014; 3(1): 9-17. DOI: 10.12860/jnp.2014.03
6. Avčín, T. and Kathleen M., O. (2011). Antiphospholipid Syndrome. In: J. Cassidy, R. Petty, R. Laxer and C. Lindsley, ed., *TEXTBOOK OF Pediatric Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, pp.344-360.
7. Amelie-Lefond Catherine. Evaluation and Acute Management of Ischemic Stroke in Infants and Children. *CONTINUUM (MINNEAP MINN)* 2018;24(1, CHILD NEUROLOGY): 150–170.
8. Gonzalez A., Vergara M., Heredia A., et al. Accidente cerebrovascular embólico por endocarditis de Libman-Sacks como manifestación inicial de síndrome antifosfolípidos primario en una paciente de 17 años. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1206-1210
9. Ruiz-Iratorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20 (2): 206-18.
10. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011 Aug; 270 (2): 110-22.